



TITLE:

ヒトリンパ芽球インターフェロン とUFTの併用療法が奏効した進行 性腎細胞癌の1症例

AUTHOR(S):

菅野, ひとみ; 北見, 一夫; 仙賀, 裕; 高橋, 俊博; 長嶋,
洋治

CITATION:

菅野, ひとみ ...[et al]. ヒトリンパ芽球インターフェロンとUFTの併用療法が奏効した進行性腎細胞癌の1症例. 泌尿器科紀要 1993, 39(8): 725-729

ISSUE DATE:

1993-08

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/117908>

RIGHT:

ヒトリンパ芽球インターフェロンと UFT の併用療法が奏効した進行性腎細胞癌の 1 症例

国際親善総合病院 (医長 : 北見一夫)

菅野ひとみ, 北見 一夫

茅ヶ崎市立病院泌尿器科 (医長 : 仙賀 裕)

仙 賀 裕

七沢リハビリテーション病院脳血管センター (医長 : 高橋俊博)

高 橋 俊 博

横浜市立大学医学部第二病理学教室 (主任 : 三杉和章教授)

長 嶋 洋 治

SUCCESSFUL MANAGEMENT FOR ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA UNDER COMBINATION THERAPY WITH HUMAN LYMPHOBLASTOID INTERFERON-ALPHA AND UFT (MIXTURE OF TEGAFUR AND URACIL) : A CASE REPORT

Hitomi Kanno and Kazuo Kitami

From the Department of Urology, International Goodwill Hospital

Yutaka Senga

From the Department of Urology, Chigasaki City Hospital

Toshihiro Takahashi

From the Department of Urology, Nanasawa Rehabilitation Hospital-Comprehensive Stroke Center

Yoji Nagashima

From the Department of Pathology, Yokohama City University School of Medicine

We report a case of renal cell carcinoma in a 76-year-old man with pulmonary metastasis and tumor thrombus in inferior vena cava. The patient responded to the combination therapy with a small amount of HLBI (human lymphoblastoid interferon-alpha) and UFT (1: 4 mixture of tegafur and uracil). HLBI was administered intramuscularly at a dose of 3×10^6 IU two times a week. However, the administration of the same dose was discontinued, because of the severe side effects, such as depression, general fatigue, anorexia and high fever. Finally, the maximum dose was determined to be 2×10^6 IU/week. Nine weeks after the first treatment, UFT was simultaneously given orally at a dose of 100 mg/day for potentiating the antitumor effect. At 12 weeks, the patient registered complete response of pulmonary metastasis, and partial response (83% reduction) of renal tumor. About 60×10^6 IU HLBI was administered until the response was noted. After 34 weeks of administration of HLBI, nephrectomy was performed. Histological diagnosis was renal cell carcinoma of clear cell subtype, grade 2. Microscopically, many lymphocytes infiltrated into the cancer cells. This suggests the possibility of immunological response caused by HLBI.

(Acta Urol. Jpn. 39: 725-730, 1993)

Key words: Renal cell carcinoma, Interferon- α , UFT

緒 言

肺転移，下大静脈内腫瘍塞栓を伴う手術不能腎細胞癌に対し，天然型 α -インターフェロン (human lymphoblastoid interferon 以下 HLBI)，UFT を少量併用投与し著明な縮小をみた1例を経験した．腎摘出術を施行し，免疫学的，病理組織学的検討を加えたので報告する．

症 例

患者：76歳，男性

主訴：全身倦怠感，腰痛

家族歴：特記すべきことなし

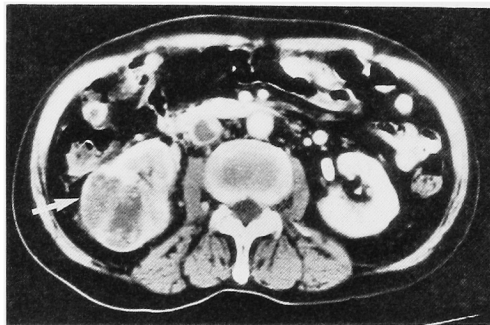
既往歴：胃潰瘍，多発性脳梗塞

現病歴：1991年6月11日嘔気，全身倦怠感にて当院内科受診．精査目的で入院となる．腹部CTにて右腎腫瘍認められ，7月1日当科転科となった．

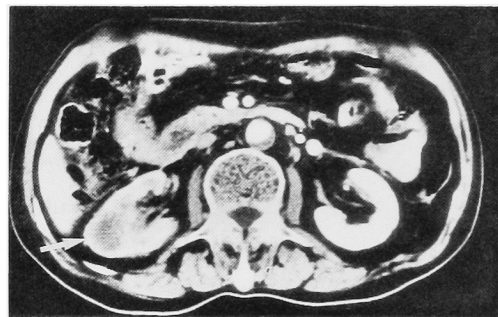
現症：腰痛を認めるほか特記すべき所見なし．

入院時検査所見：末梢血液検査では白血球数 8,040/mm³，赤血球数 448×10^4 /mm³，Hb. 12.2 g/dl と軽度貧血がみられた．血液生化学検査では，TP 8.7 g/dl，GOT 34 IU/l，GPT 53 IU/l，AIP 319 IU/l，LDH 649 IU/l，BUN 26 mg/dl，Cr. 2.2 mg/dl と，AIP LDH の高値および軽度腎機能障害を認めた．CRP 6.3 mg/dl，IAP 1,430 μ g/ml，フェリチン 520 ng/ml と高値を示した．

入院後経過：腹部CTでは，右腎中極から下極にかけて，直径約10 cmのlow density areaを伴う腫瘍が認められ (Fig. 1a)，下大静脈内には腫瘍塞栓が認められた．腎血管造影では hyper vascular mass, striated vascular pattern, tumor stain 像がみられ，下大静脈造影では腫瘍塞栓による下大静脈の閉塞と，側副血行の発達を認めた．胸部単純撮影，肺CTでは両側多発性肺転移がみられた (Fig. 2a)．骨

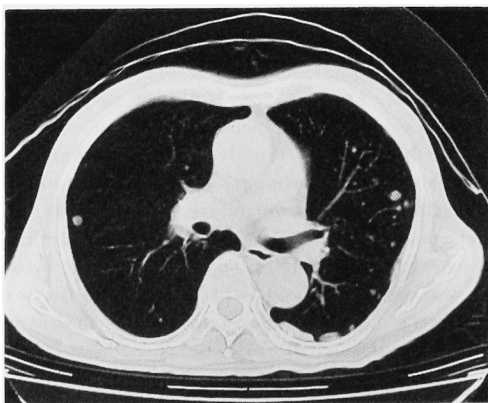


a

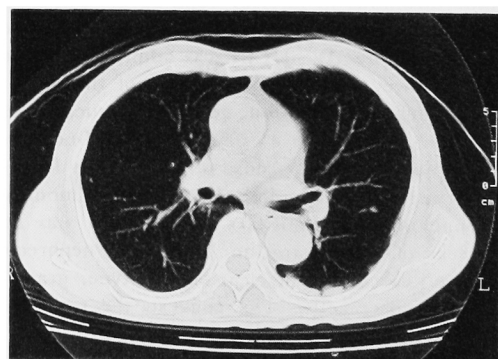


b

Fig. 1a, 1b. Enhanced CT scan shows partial response (83% reduction) was achieved in right renal tumor (a) pretreatment, (b) 12 weeks after treatment.



a



b

Fig. 2a, 2b. Plain CT scan shows that a complete response was achieved in pulmonary metastasis. (a) pretreatment, (b) 12 weeks after treatment.

血清マーカーの推移
(フェリチン, IAP)

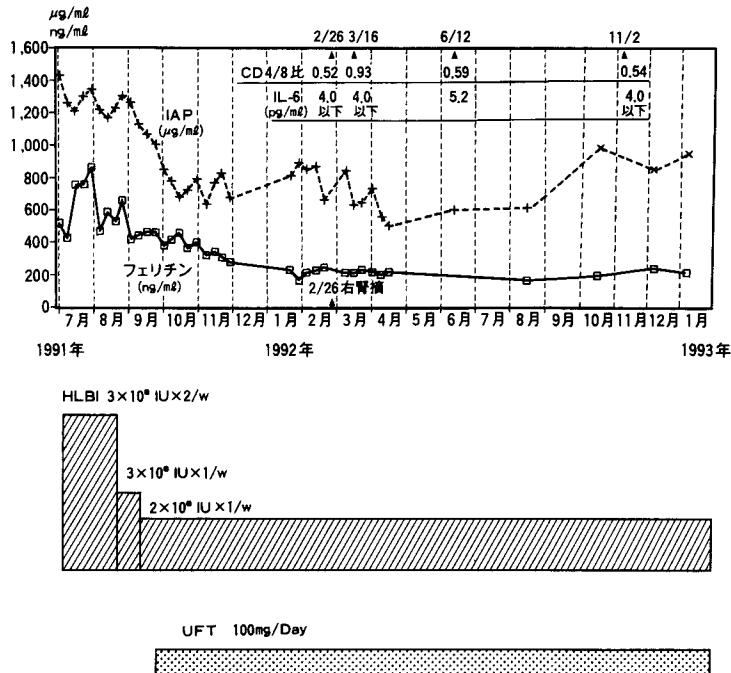


Fig. 3. Clinical course.

シンチ, 脳 CT では異常所見はなかった。以上より, 両側肺転移を伴う右進行性腎癌 (stage IV) と考え, 7月8日から HLBI 3×10⁶ IU 週2回筋注を開始した。8月9日に腎 CT, 胸部単純撮影を施行したが, 不変であった。一方, 副作用として発熱, 食欲不振, 抑鬱状態, 起立性低血圧, めまいなどが強く認められ, 同量の継続投与が困難となった。やむをえず, 8月26日より HLBI 3×10⁶ IU 週一回投与, さらに9月6日より HLBI 2×10⁶ IU 週一回投与へと漸減した。特に強く認められた抑鬱状態に対しては, 9月3日より四環系抗鬱剤を投与した。抗腫瘍効果を期待して, さらに, 9月17日より UFT 100 mg 経口投与を併用した。10月, 副作用の諸症状の改善が認められ, 血清マーカー (フェリチン, IAP) の低下が認められた (Fig. 3)。11月22日腎 CT, 肺 CT を撮影したところ, 右腎腫瘍 (Fig. 1b) および下大静脈塞栓の著明な縮小が認められ, 両肺野の多発性転移は消失していた (Fig. 2b)。腎血管造影では, 腫瘍血管の減少が認められ, 下大静脈造影では下大静脈の閉塞は残存したが静脈壁の不整像が消失していた。原発巣は PR (縮小率83%), 肺転移巣は CR となり, 11月一時退院。外来にて HLBI 2×10⁶ IU 週一回投与, UFT 100 mg 連日投与が続行していたが, これ以上の縮小

効果がえられなかったため, 手術目的で1992年1月再入院。2月26日経腹的腎摘出術を施行した。

手術所見: 右腰部斜切開にて後腹膜に至り, 癒着の強固な腎周囲の剝離を行い, 右腎を摘出した。断面では右腎中極から下極にかけて, 直径約 2 cm の赤褐色の腫瘍が認められた。

病理学的所見: 肉眼的には, 腫瘍周囲に偽被膜を認め, 腫瘍と正常腎実質の境界は比較的明瞭であったが, 一部に腎被膜への浸潤がみられた。腎静脈, 腎盂および腎周囲への脂肪組織への浸潤は認めなかった。腫瘍組織は全般的に壊死傾向が強かったが, 出血はみられなかった。組織学的に腫瘍は胞巣状に増殖した中型の細胞より成り, 核は小型で一部濃染した核も認められた。細胞質は明るく空胞状であった。また壊死部分にはリンパ球と思われる単核球の浸潤を多数認めた。組織学的診断は renal cell carcinoma, clear cell subtype, grade 2 であった (Fig. 4)。

免疫学的検査: 手術直前, 手術後1カ月, 3カ月, 8カ月の CD4/8 比は 0.52, 0.93, 0.59, 0.54 であった。インターロイキン 6 (以下 IL-6) は 4.0 以下, 4.0 以下, 5.2, 4.0 以下 (pg/ml) であった。また腫瘍組織内の IL-6 の値は 1,020 pg/ml と, 正常腎組織内の 82.5 pg/ml に比し, 著しく高値を示した。組織

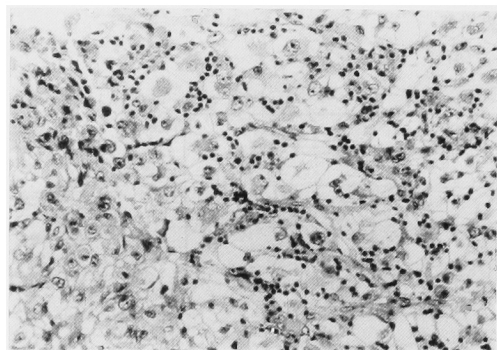


Fig. 4. Microscopic findings: Many lymphocytes infiltrate into the clear cancer cells (H&E, reduced from $\times 40$).

内 IL-6 測定は組織を氷冷下でホモジネート後、超遠心をかけ上清を血清と同様の 2 step sandwich 法で定量した。手術後 8 カ月の抗インターフェロン (α) 抗体は、8 NU 未満と陰性であった。術後経過良好にて、術後 4 日目より UFT 100 mg/日経口投与、3 月 24 日より HLBI 2×10^6 IU、週一回筋注を再開し、1992 年 4 月 25 日退院。以後、1993 年 1 月現在まで再発、新たな転移巣の出現をみていない。

考 察

腎細胞癌に対する α -IFN の有効性は、1982 年丸茂ら¹⁾により初めて発表され、以後多くの報告がされてきた。IFN の作用機序は直接的細胞増殖抑制作用と間接的作用(免疫的抗腫瘍作用)があるといわれ、前者に対しては、培養細胞を用いた in vitro での報告が多くなされている^{2,3)}。効果の出現は 3～8 週間であることが大部分で、奏効率は 20%前後とされている⁴⁾。

一方 UFT の腎細胞癌に対する成績は、1985 年増田ら⁵⁾が 1 日量 300～600 mg で、奏効率が 33.3%と報告している。その後の報告をみても 21.4～33.3%の奏効率といわれ^{6,7)}、IFN に匹敵する腎細胞癌への薬物療法と考えられる。PR 以上に達するまでの期間は 3～6 か月と報告されている^{6,7)}。

α -IFN と UFT の併用療法については、1988 年築是ら⁸⁾がヌードマウス可移植性ヒト腎細胞癌に対する検討を行い、併用群で抗腫瘍効果が認められたと報告し、同年小林ら⁹⁾は対象 14 例の併用療法で奏効率約 37.5%と報告している。

自験例では精神症状の副作用が特に強く認められたが、IFN 投与による抑鬱状態や譫妄などの精神症状の報告はしばしばみられ、いずれも投与中止によって回復しているのが特徴である。1988 年 Adams¹⁰⁾ら

は IFN によって精神症状を起こした 11 例の癌患者について考察した。頭部 CT の結果、全例に脳萎縮などの所見がえられたことより、もともと存在する神経学的異常が IFN 投与により悪化するのではないかと報告している。自験例も脳梗塞の既往があり、頭部 CT 上脳萎縮が認められた。

自験例は副作用のため、HLBI 3×10^6 IU 週 2 回投与を 7 週間続行するのが限度で、以後やむをえず休薬、減量を繰り返し、最終的に 2×10^6 IU 週一回投与が継続可能量となった。しかし、12 週後総投与量が 60×10^6 IU を越えた頃より、著明な効果が現れ、1 年半の経過で増悪をみていない。1984 年里見ら¹¹⁾が、転移のある腎細胞癌 19 例に HLBI 6×10^6 IU 連日投与を行った結果は、効果発現時期は 20 から 40 日後で総投与量は 120×10^6 IU 以上であったと報告している。自験例の効果発現時期は UFT 併用後約 4 週間にあたり、UFT との因果関係は明らかでなかったが、HLBI 投与後 12 週という期間は他の IFN 著効例の報告に比し遅く、また総投与量も少ない。このことは、1980 年の Priestmann¹²⁾らの報告以来、参考にされていた 3×10^6 IU 連日投与よりかなり少ない投与量でも、効果のある可能性を示唆している。副作用の強い症例に対しても、完全に中止する前に少量の維持量でも続ける努力は試みる価値があると思われた。

転移のある腎細胞癌における IFN の著効例の報告の多くは、腎摘除術後で、転移部位は肺が最も多い^{11,13,14)}。腎摘除術が不可能と判断され、原発巣非摘除症例での IFN の著効例の報告は少ないが、なかでも IFN 投与後腎摘除を行い病理組織所見をえた症例は稀である。1985 年山内ら¹⁵⁾は病理剖検例を中心に、IFN の影響を病理組織学的に検討しているが、免疫的抗腫瘍作用を組織学的には説明できなかったと報告している。自験例の組織所見では腫瘍組織は全体に壊死傾向が強く、腫瘍実質内にリンパ球が多数浸潤しているのが認められた。通常の腎癌の病理組織像でもリンパ球浸潤は散見されるが、IFN の投与量と投与期間から、自験例では IFN の間接作用(免疫的抗腫瘍作用)の影響も考えられた。

結 語

HLBI 2×10^6 単位週一回投与と UFT 100 mg 連日投与が原発巣および肺転移巣に著効した 76 歳男性の進行性腎癌の 1 例を経験した。

HLBI は従来の投与方法に比しかなり少量でも効果がある可能性が示唆された。UFT との関連については明らかでなかった。

病理組織所見と IFN の投与量, 投与期間などから, 自験例は免疫的抗腫瘍作用の影響も考えられた。

本論文の要旨は第57回日本泌尿器科学会東部総会で発表した。

文 献

- 1) 丸茂 健, 中村 薫, 実川正道, ほか: 進行性腎細胞癌に対するインターフェロン (HLBI) 療法. 日癌治 7: 1631, 1982
- 2) 下山正徳, 山田 尚, 北原武志, ほか: インターフェロンの直接作用的抗腫瘍活性と臨床治験. 癌の臨 29: 589-597, 1983
- 3) 早川正道, 長倉治彦, 中沢和子, ほか: インターフェロン (IFN) の抗腫瘍効果に関する検討 (1) 尿路悪性腫瘍由来培養細胞に対する各種 IFN の直接作用的増殖抑制効果について. 日泌尿会誌 76: 734-743, 1985
- 4) 里見佳昭: インターフェロンと腎癌. Pharma Medica 5: 123-128, 1987
- 5) 増田富士男, 鈴木正泰, 大西哲朗, ほか: 腎細胞癌に対する UFT 療法. 癌と化療 12: 325-330, 1985
- 6) 新島靖夫, 阿曾佳朗, 赤座英之, ほか: UFT の進行性腎細胞癌に対する臨床応用. 癌と化療 15: 109-114, 1988
- 7) 上田豊史, 熊澤浄一, 大森章男, ほか: 腎癌に対する UFT 療法の臨床的検討. 癌と化療 17: 239-243, 1990
- 8) 築瀬一郎, 白浜 勉, 萱島恒善, ほか: スーパーマウス可移植性ヒト腎細胞癌に対する UFT およびインターフェロンの併用効果. 癌と化療 15: 709-712, 1988
- 9) 小林幹男, 今井強一, 山中英寿, ほか: 腎細胞癌に対するインターフェロン α と UFT (または FT-207) の併用療法. 日癌治 24: 1437-1446, 1989
- 10) Adams F, Fernandez F and Mavligit G: Interferon-induced organic mental disorders associated with unsuspected pre-existing neurologic abnormalities. Journal Neurooncol 6: 355-359, 1988
- 11) 里見佳昭, 仙賀 裕, 福田百邦, ほか: 腎細胞癌の化学療法. 日泌尿会誌 75: 909-916, 1984
- 12) Priestman TJ: initial evaluation of human lymphoblastoid interferon in patients with advanced malignant disease. Lancet 2: 113-118, 1980
- 13) 小野佳成, 大島伸一, 藤田民夫, ほか: ヒトリンパ芽球インターフェロン (HLBI) の腎細胞癌への効果. 日癌治 18: 82-88, 1983
- 14) 川崎千尋, 窪田吉信, 執印太郎, ほか: 腎細胞癌のインターフェロン (IFN α -2b) 療法. Biotherapy 3: 1016-1021, 1989
- 15) 山内民男, 川村寿一, 吉田 修, ほか: 腎癌に対する α 型インターフェロンの抗腫瘍効果検討: 病理剖検例を中心に. 泌尿紀要 9: 1539-1552, 1985

(Received on January 28, 1993)
(Accepted on April 22, 1993)